Thesis MUNICH 1967

ÜBER DIE WIRKUNGEN VON ANTITREMORSTOFFEN AUF DAS CURAREZITTERN DER KATZE

Erwin Weller

LANE MEDICAL LIBRARY OF
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR
PALO ALTO, CALIFORNIA

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153513_0196

AUS DEM PHYSIOLOGISCHEN INSTITUT DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Professor Dr. med. K. KRAMER

ÜBER DIE WIRKUNGEN VON ANTITREMORSTOFFEN AUF DAS CURAREZITTERN DER KATZE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Erwin Weller

aus München

München 1967

LEIDIG-DRUCK, 8000 München-25, Schöttlstraße 9, Tel. 77 26 33

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. H.-G. ten Bruggencate

Mitberichterstatter: Professor Dr. med. K. Kramer

Dekan: Professor Dr. med. M. Kiese

Tag der mündlichen Prüfung: 18. Juli 1967

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	EINLEITUNG	5
II.	METHODIK	
	1. Allgemeines; Narkose	7
	2. Präparation	7
	3. Curareperfusion	7
	4. Elektromyographie und Registriermethoden	8
	5. Filamentableitungen	
	a) Vorderwurzelregistrierungen	8
	b) Hinterwurzelregistrierungen	9
III.	ERGEBNISSE	
	A. Allgemeines; elektromyographische Registrierungen	11
	B. Monosynaptische Reflexe	16
	C. Filamentableitungen an Vorderwurzeln	16
	D. Filamentableitungen an Hinterwurzeln	25
IV.	DISKUSSION	33
V.	ZUSAMMENFASSUNG	38
VI.	LITERATURVERZEICHNIS	40

I. EINLEITUNG

Diskontinuierliche, gruppierte Entladungen motorischer Einheiten können unter verschiedenen Bedingungen auftreten, beispielsweise als Zittern bei Kälte, Angst und längeren Halteinnervationen oder auch als Tremor im Rahmen eines Parkinsonsyndroms. Unter dem Einfluß der klassischen Neurologie entwickelte sich die Vorstellung, daß für die Entstehung des Parkinsontremors aus den betroffenen Strukturen des ZNS descendierende rhythmische Erregungen zu motorischen Vorderhornzellen verantwortlich seien (8, 24, 25). Im allgemeinen wurden die verschiedenen Zitterformen getrennt (23).

Andererseits hatte JUNG (22) aus Untersuchungen über Erscheinungsbild und Beeinflussungsmöglichkeiten von Tremorformen sowie aus phylogenetischen Studien geschlossen, daß unterschiedliche Tremorformen Erregungen von Zwischenneuronen der Medulla oblongata oder des Rückenmarks gemeinsam haben könnten. Darüber hinaus hat die Forschung der letzten Jahrzehnte gezeigt, daß schon auf spinaler Ebene neuronale Organisationen bestehen, die eine Vielzahl statischer und dynamischer motorischer Akte ermöglichen können (32). Sollten überhaupt Zittererscheinungen eine teilweise gemeinsame Ursache haben, so wäre sie am ehesten im Rückenmark zu suchen.

Die neurophysiologische Analyse experimentell ausgelöster Phänomene der Pathophysiologie der Motorik hat in den letzten Jahren in dieser Hinsicht zu interessanten Ergebnissen geführt. So konnte STEG (36) zeigen, daß die reserpininduzierte Rigidität durch Hyperaktivität tonischer α Motoneurone ausgelöst wird. Gleichzeitig erfolgte ein Rückgang der Entladungen der γ -Motoneurone.

Eine Möglichkeit, experimentell Zittern auszulösen, besteht in der Perfusion des III. Hirnventrikels der Katze mit Curarelösung (5). Diese Zitterform ist erscheinungsmäßig dem Kältezittern sehr ähnlich (5). Die gute Reproduzierbarkeit macht diese Zitterform für eine systematische neurophysiologische Analyse geeignet (3). In derartigen Experimenten konnte gezeigt werden, daß Curareperfusion zu primär arrhythmischen Entladungen von α - und γ-Motoneuronen führt. Wahrscheinlich über eine vorzugsweise Aktivierung von statisch wirksamen γ -Motoneuronen kommt es dabei zu einer Änderung der Muskelspindelmeßfunktion mit Zunahme der statischen und Abnahme der dynamischen Empfindlichkeit (2). Nach regeltheoretischen Überlegungen müßte eine solche Änderung der Receptorfunktion Oscillationstendenzen, die normalerweise bereits im Dehnungsreflexbogen

enthalten sind (26, 28), erheblich verstärken (20). Kurze Kontraktionsschübe bei zentraler Aktivierung von α -Motoneuronen sowie nachfolgende passive Muskeldehnungen könnten nicht mehr ausbalanciert werden, sondern würden sogar ihrerseits wieder Ursache einer neuen Störung. Nach dieser Auffassung wäre die Ursache des Zitterns bei Curareperfusion in der Freisetzung unspezifischer descendierender Antriebe zu α -Motoneuronen und statisch wirksamer Fusimotoneuronen zu sehen, die dann auf spinaler Ebene in Zitterbewegungen umgesetzt würden.

Pharmaka, welche die Symptome des Parkinsonsyndroms reduzieren, sind bereits seit längerem bekannt (30). Dabei steht bei den meisten Präparaten eine Wirkung auf Rigor und Akinese im Vordergrund. Hingegen sollen Tremaril und Kr 339 eine relativ starke Beeinflussung des Tremors zeigen (35, 11, 39, 9).

Im Zusammenhang mit den erwähnten Untersuchungen über die Spinalmotorik beim Curarezittern ergibt sich die Frage, ob Antiparkinsonstoffe das Curarezittern beeinflussen können. In diesem Falle wäre es interessant zu untersuchen, ob spezifisch ein bestimmter Mechanismus der Entstehung des Curarezitterns beeinflußt würde oder nicht.

Im folgenden soll gezeigt werden, daß Antitremorstoffe die Veränderungen der Spinalmotorik beim Curarezittern in unspezifischer Weise rückgängig machen. Die Untersuchungen liefern einen weiteren starken Hinweis, daß das Zittern bei Curareperfusion durch einen verhältnismäßig elementaren Mechanismus ausgelöst wird. Die Untersuchungen werfen die Frage auf, ob sich über die Wirkungen von Antitremorstoffen zwischen Parkinsontremor und Cararezittern Parallelen ziehen lassen.

II. METHODIK

1. Allgemeines; Narkose

Die Versuche wurden an 21 ausgewachsenen, männlichen und weiblichen Katzen durchgeführt. Nach Narkoseeinleitung mit Äther und Katheterisierung einer V. jugularis wurde die Anästhesie mit intravenösen Gaben von Presuren, einem Steroid-Narkotikum (Fa. Schering) fortgeführt. Die Anfangsdosis betrug 60 mg/kg. Zur Aufrechterhaltung der Narkose waren etwa 20 mg/kg h in kleinen Einzeldosen nötig. Der Vorteil dieses Narkosemittels liegt, im Vergleich zu den Barbituraten, in der geringeren Beeinflussung motorischer Abläufe. Ebenso ist es der Chloralose vorzuziehen, da bei dieser, insbesondere während Curareperfusion, myoklonische Zuckungen auftreten können, die die zu erwartenden Zittererscheinungen beeinträchtigen würden. Der Blutdruck wurde mit Hilfe einer Druckmeßanordnung (Fa. Hellige) laufend gemessen, die Körpertemperatur zwischen 36° und 38° C konstant gehalten.

2. Präparation

Nach Kanülierung der Trachea - zur evtl. Beatmung mit einem BIRD-MARK-8-Respirator - wurde lumbal eine Laminektomie durchgeführt. Der Kopf der Tiere wurde anschließend in einem stereotaktischen Gerät (Horsley - Clarke) fixiert, Dornfortsätze durch Klemmen sowie Becken, Femur und Tibia durch Schrauben immobilisiert.

Um definierte Dehnungen des M. triceps surae durchzuführen, wurde seine Sehne freigelegt und vom Knochenansatz abgetrennt. Sämtliche übrigen Muskeln der linken hinteren Extremität wurden denerviert, um störende Einflüsse anderer Muskelgruppen auszuschalten.

3. Curareperfusion

Die Kalotte wurde in Höhe eines Seitenventrikels trepaniert (Koordinaten nach Horsley - Clarke: 13 rostral; 3 lateral). Nach Eröffnung der Dura wurde zur intraventriculären Perfusion eine Kanüle eingeführt. Während der Einführung wurde durch eine Pumpe Perfusionslösung (s. unten) langsam perfundiert und mittels einer zweiten Druckmeßanordnung seitenständig der Druck gemessen. Ein plötzlicher Durckabfall beim Erreichen des Seitenventrikels zeigte zuverlässig den richtigen Sitz der Kanülenspitze an. Ein ungehinder-

ter Abfluß der Flüssigkeit wurde durch Eröffnung des Suboccipitalraumes garantiert.

Die Perfusionsflüssigkeit war der Zusammensetzung des Liquor cerebrospinalis angepaßt (29). Im Anschluß an eine Kontrollperiode wurde die Perfusion mit einer Lösung von Curare (200 µg/ml; Curarin HAF, Curarin-Asta) in Perfusionsflüssigkeit weitergeführt.

Im folgenden werden die verschiedenen elektrophysiologischen Methoden beschrieben, mit denen das Verhalten der Motorik unter Einfluß von Curare und Antitremormitteln untersucht wurde.

4. Elektromyographie und Registriermethoden

Als Maß für die Intensität des Zitterns wurden von verschiedenen Muskeln des Rumpfes und der Extremitäten Entladungen motorischer Einheiten mit koaxialen EMG-Elektroden (Fa. Disa) abgegriffen. Die Ableitung von Potentialen aus dem M. triceps surae erwies sich unter unseren Versuchsbedingungen - denervierte Extremität und mechanische Veränderungen durch Muskeldehnung - als zu inkonstant, um zu Vergleichen herangezogen werden zu können.

Die abgegriffenen Potentialdifferenzen wurden über Verstärker (Typ 122, Bandbreite 600 Hz - 10 kHz, Fa. Tektronix) verstärkt und über den Einschub-Verstärker 3 A 74 auf einem Kathodenstrahloscillographen RM 565 (Fa. Tektronix) sichtbar gemacht. Ohne Vorverstärker fanden von Fall zu Fall auch die Einschubverstärker 2 A 61 und 3 A 3 Verwendung. Die Resultate wurden vom Oscillographenschirm mit der Oscillographenkamera der Fa. Grass auf laufenden Papierfilm abgebildet. Mit der gleichen Anordnung wurden außerdem Ableitungen von Vorder- und Hinterwurzeln registriert.

5. Filamentableitungen

a) Vorderwurzelregistrierungen

Die Dura wurde lumbal eröffnet und das Rückenmark mit Paraffinöl (37° C) überschichtet. Die Vorderwurzeln der Segmente L_7 und S_1 wurden an ihrer Austrittsstelle aus dem Durasack durchtrennt und anschließend mit feinen Pinzetten in dünne Filamente aufgeteilt. Zum Abgreifen der Impulsmuster dienten hakenförmige, bipolare Platindrahtelektroden, die über die erwähnten Vorverstärker mit dem Oscillographen verbunden waren. Benutzt wurden zur Registrierung von den Filamenten nur jene, die auf probatorische Dehnung des M. triceps surae hin eine lebhafte Reflexaktivität zeigten. Bei diesen

relativ großamplitudigen Einheiten konnte eine Zugehörigkeit zu Extensor-α-Motoneuronen angenommen werden. Eine Aktivierung von γ-Motoneuronen gelang mit Hilfe des sogen. Pinna-Reflexes: durch kräftiges Zwirbeln der Ohrmuschel wird ein polysynaptischer Reflex ausgelöst, der vermehrte kleinamplitudige Entladungen von γ-Motoneuronen zur Folge hat.

Eine preßluftbetriebene, ölgedämpfte Dehnungsmaschine (38) (Bellow Valvair, Frankfurt) erzeugte definierte Muskeldehnungen. Dehnungslänge und -geschwindigkeit konnten wahlweise eingestellt und konstant gehalten werden. Die Dehnungslänge variierte je nach Größe des Muskels zwischen 10 mm und 13 mm. In 2 Versuchen stand diese Apparatur nicht zur Verfügung, so daß von Hand gedehnt werden mußte. Spannungsänderungen des Muskels wurden durch einen Metallhaken von der freipräparierten Sehne auf eine starre Metallfeder übertragen, die beiderseits mit Dehnungsmeßstreifen beklebt war. Sie dienten als äußeres Brückenglied einer Meßbrücke (3 C 66, Tektronix), deren Ausgangsspannung dem Oscillographen zugeführt wurde.

b) Hinterwurzelregistrierungen

Nach Duraeröffnung wurden die Hinterwurzeln von Segment L_7 und S_1 an ihrer Eintrittsstelle in das Rückenmark durchschnitten und ebenfalls filamentiert. Abgeleitete Afferenzen wurden auf ihre Zugehörigkeit zum M. triceps surae geprüft. Die Identifizierung als Muskelspindelentladungen erfolgte nach den üblichen Kriterien (S. 13): Entladungspause während Muskelkontraktion nach elektrischer Reizung sowie Beeinflussung durch Pinnareiz. In einigen Experimenten wurden die Leitungsgeschwindigkeiten errechnet. Dazu wurde der periphere Nerv gereizt und die Latenz bis zum Eintreffen des fortgeleiteten Potentials gemessen. Postmortal wurde der Abstand von Reiz- und Ableitungselektroden festgestellt.

Zur genauen Untersuchung der Receptormeßfunktion wurde der Muskel mit jeweils konstanter Geschwindigkeit gedehnt und diese Dehnung anschließend einige Sekunden aufrecht erhalten. Als Receptorantwort auf die Dehnung wurden das dynamische und das statische Verhalten der Muskelspindelns unterschieden. Dabei wird unter dynamischer Antwort oder dynamischem Index die Differenz zwischen Spitzenfrequenz am Ende der linearen Dehnungsphase und der Frequenz bei adaptiertem Receptor verstanden (19, 21). Die letztgenannte Frequenz gilt als statische Antwort.

Diese Receptorfunktionen wurden in einer sog. Punktschreibung dargestellt. Hierfür wurden die Registrierungen laufend durch ein Zwei-Kanal-Tonbandgerät (Fa. Revox) gespeichert und später zur genaueren Frequenzanalyse auf einen Frequenzdarsteller (Fa. Tönnies) gegeben. In diesem Gerät wird

der Zeitunterschied zwischen zwei Aktionspotentialen in eine Spannung umgesetzt, die sich zur Zeit reziprok und damit zur Frequenz proprtional verhält. Nach Anstoßen einer Triggerschaltung durch das erste Aktionspotential wird beim Eintreffen des zweiten Potentials ein Aufhellimpuls für den Oscillographen erzeugt, dessen Abstand von der Nullinie die momentane Frequenz angibt. Beim Auftreten einer Impulsfolge entsteht ein zeitliches Bild des Frequenzablaufes.

Außerdem wurden in einigen Versuchen Filmregistrierungen durch Ausmessen der Impulsabstände ausgewertet. In diesen Fällen wurde aus der letzten Dehnungsphase (0,05 sec) eine mittlere Frequenz errechnet, deren Differenz zur adaptierten Frequenz ein Maß für die dynamische Empfindlichkeit der Muskelspindel ergab. Monosynaptische Reflexe wurden durch Reizung des N. tibialis mit Rechteckimpulsen (Frequenz 1/2 sec, Dauer 0,1 msec) ausgelöst und an der Gesamtvorderwurzel L_7 abgeleitet. Die Prüfung konstanter Erregung der Afferenzen erfolgte durch Registrierung des Summenpotentials an der Hinterwurzel L_7. Zur Kontrolle des 'dorsal root potential' (DRP) wurde ein distal durchschnittenes Filament des caudalen Anteils der Hinterwurzel L_6 auf eine bipolare Elektrode gelegt.

Zur Erfassung der Reflexhemmbarkeit eines monosynaptischen Reflexes wurden dem zu untersuchenden Reflex ein conditionierender Reiz an dem Nerv eines antagonistischen Muskels vorgegeben. In unseren Versuchen erfolgte der unterschwellige, conditionierende Reiz am N. post. biceps, der Testreiz am N. triceps surae. Die Hemmbarkeit wurde gemessen als Reduktion der Amplitude unconditionierter Testreflexe, die intermittierend zwischen Perioden conditionierter Reflexauslösung eingeschoben waren.

Folgende Antiparkinsonstoffe wurden intravenös in einem Dosisbereich von 0,9 - 5 mg/kg appliziert: ++

Akineton (1-Bicycloheptenyl-1-phenyl-3-piperidino-propanol-(1)),

Kr 339 (2-Phenyl-bicyclo-(2,2,1)-heptan-2-carbonsäure-(γ-diaethyaminopropyl)-ester) (Fa. Knoll-AG, Ludwigshafen/Rh.)

und Tremaril + (9-(N-Methyl-3-piperidyl)-methyl)-thioxanthen-hydrochlorid) (Fa. Wander, Frankfurt/M.)

++ Wir danken den Firmen Knoll, Ludwigshafen und Wander, Frankfurt sowie Schering, Berlin (Presuren), ASTA-Werke, Brackwede (Curarin-ASTA) und Ethicon, Glashütte (Curarin HAF) für die großzügige Überlassung von Versuchsmengen.

+ Jetzt unter dem Namen 'Tremarit' im Handel.

III. ERGEBNISSE

A. Allgemeines; elektromyographische Registrierungen

Regelmäßig gelang es durch Injektion von Kr 339 oder Tremaril das Curarezittern vorübergehend zu beseitigen oder wenigstens zu vermindern. Auch Akineton zeigte einen dämpfenden Effekt auf den Tremor. Allerdings erwies sich seine Wirksamkeit gegenüber Kr 339 und Tremaril unter gleichen Voraussetzungen und bei gleicher Dosierung als geringer.

Abb. 1 und 2 belegen dies anhand elektromyographischer Registrierungen aus drei Muskeln verschiedener Körperregionen. In diesem Versuch wurde nach Auslösung des Curarezitterns Kr 339 injiziert. Etwa 20 Minuten später wurde Akineton appliziert. Zu diesem Zeitpunkt hatte das Curarezittern bereits seit 10 Minuten seine Ausgangsstärke wieder erreicht. In Abb. 1 ist 2 Minuten nach Injektion von Kr 339 die Zitteraktivität nahezu völlig aufgehoben. Hingegen sind nach Injektion von Akineton im vergleichbaren Zeitpunkt die gruppierten Entladungen zwar deutlich reduziert und die periodischen Zitterschübe verkürzt, jedoch nicht aufgehoben. In beiden Fällen ist nach 8 Minuten die ursprüngliche Stärke des Zittern etwa wieder erreicht.

Stärke und Dauer der Pharmakawirkung waren dosisabhängig und variierten außerdem mit dem Ausprägungsgrad der Zitterbewegungen. So konnten durch geringe Dosen der Antitremorstoffe, insbesondere bei sehr starken Tremorbewegungen, meist nur leichte Abschwächungen erzielt werden. Als Beispiel hierfür soll Abb. 3 dienen: In diesem Versuch zeigte die Katze auffallend kräftige Zitterbewegungen. Entsprechend war die Impulsfolge in den EMG-Registrierungen besonders dicht. Obwohl die in diesem Versuch injizierte Dosis Kr 339 das Zweieinhalbfache der in Abb. 2 applizierten Menge beträgt, ist der Erregungsrückgang viel undeutlicher, der Effekt kurzdauernder. Allein im Biceps femoris sind 30 sec nach der Injektion Zitterentladungen fast völlig verschwunden. Dieser Muskel zeigte allerdings bereits in der Kontrollregistrierung die geringsten Aktivitäten. Im allgemeinen ließen sich Pharmakawirkungen längstens über einige Minuten verfolgen. Sie bestanden stets in einer verschieden stark ausgeprägten Reduktion der äußerlich erkennbaren Zitterbewegungen und einer dazu parallel gehenden Verminderung der elektromyographisch registrierbaren Aktivitäten.

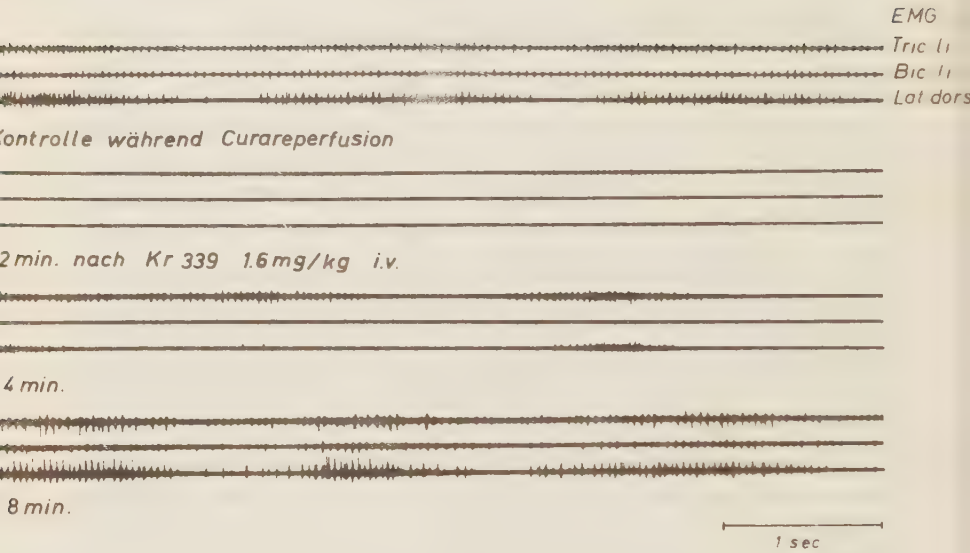

Abb. 1 Wirkung von Kr 339 (1,6 mg/kg i.v.) auf curareinduziertes Zittern

Elektromyographisch abgeleitete Zitterschübe, zahlreicher motorischer Einheiten verschiedener Muskeln. Ableitungen jeweils von oben nach unten aus den Mm. triceps antebrachii li., biceps antebrachii li., latissimus dorsi li.

a. Kräftige Zitterschübe während Curareperfusion.
b. 2 min. p. inj. Völliges Sistieren der Zitteraktivitäten in Biceps und Latissimus dorsi. Vereinzelte Potentiale geringer Amplitude im Triceps. Minimale EKG-Einstreuung in der unteren Registrierreihe.
c. 4 min. p. inj. Teilweise Restaurierung der Aktivitäten im Triceps und Latissismus dorsi.
d. 8 min. p. inj. Gruppierte Zitterentladungen und Gesamtentladungsdichte entsprechen weitgehend wieder der Ausgangssituation.

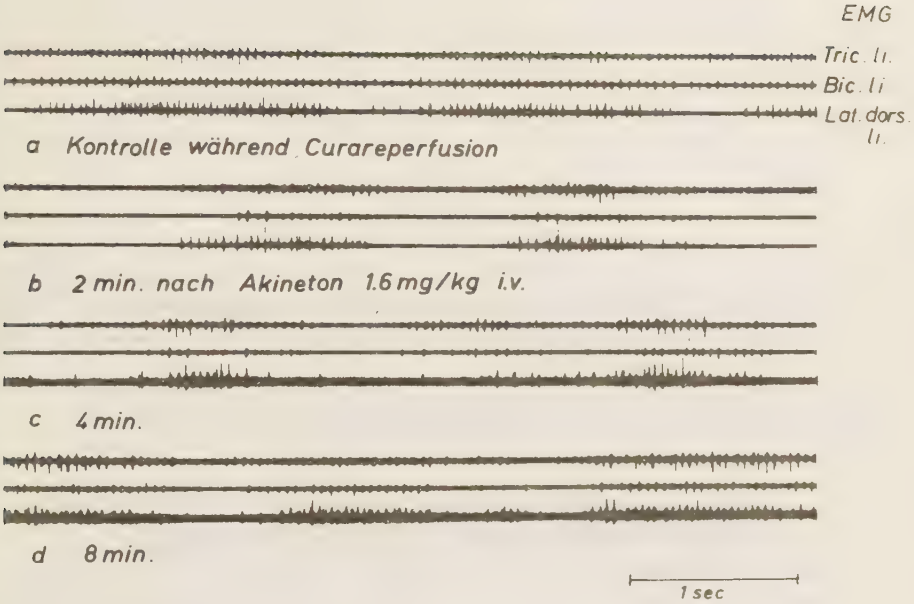

Abb. 2 Einfluß von Akineton (1,6 mg/kg i.v.) auf curare-induziertes Zittern

Derselbe Versuch wie in Abb. 1; identische Registrierungen.

a. Kontrollregistrierung während Curareperfusion.
b. 2 min p. inj. Verminderung der Gesamtimpulsdichte in allen 3 Registrierungen. Verkürzung der Zitterschübe, die im Biceps und Latissimus dorsi von entladungsfreien Intervallen unterbrochen werden.
c. 4 min p. inj. Wieder leichte Zunahme der Gesamtaktivität.
d. 8 min p. inj. In Triceps und Latissimus dorsi ist die vor der Injektion bestehende Impulsdichte wieder erreicht. Im Biceps noch leicht verringerte Aktivität.

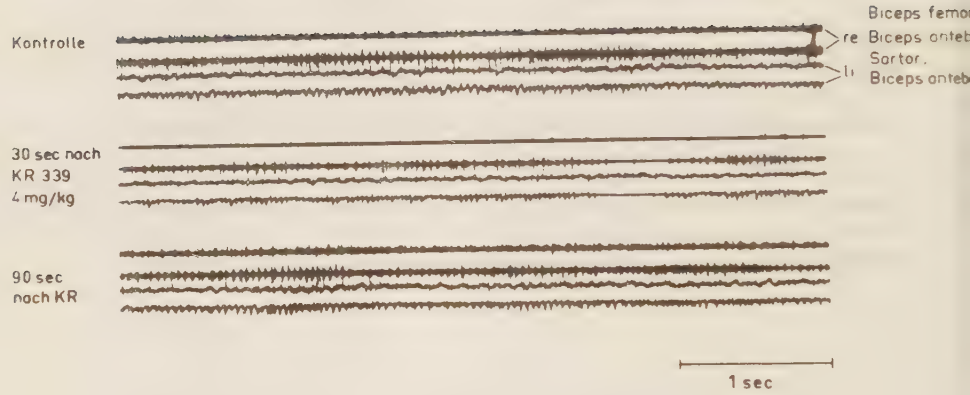

Abb. 3 Wirkung einer höheren Dosis Kr 339 (4 mg/kg) auf besonders starkes Curarezittern

Elektromyographische Ableitungen jeweils von oben nach unten aus den Mm. biceps femoris re., biceps antebrachii re., sartorius li., biceps antebrachii li.

a. Sehr dichte Entladungsfolge motorischer Einheiten während Curareperfusion, insbesondere in den Muskeln der vorderen Extremitäten.

b. 30 sec. p. inj. Rückgang der Aktivitäten in allen Ableitungen. Im biceps femoris nur noch einzelne Potentiale nachweisbar.

c. 90 sec. p. inj. In sämtlichen Registrierungen erneut sehr dichte Entladungsfolgen von mindestens gleicher Intensitätig wie in a.

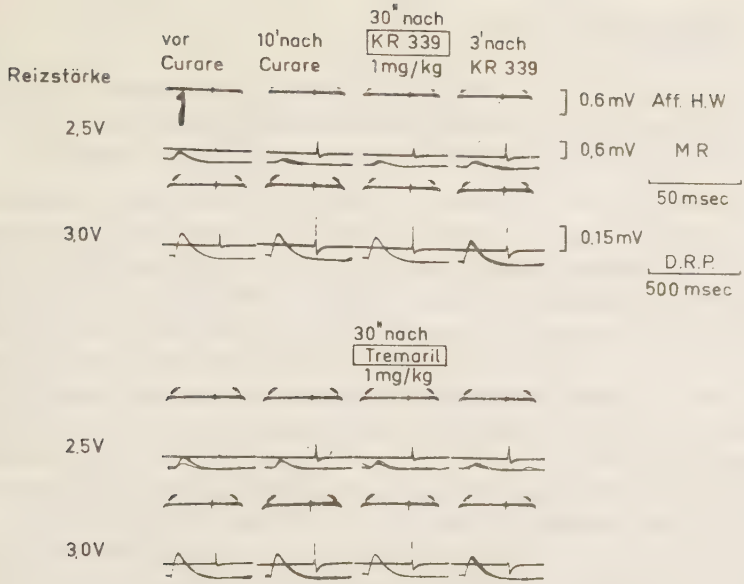

Abb. 4 Einfluß von Kr 339 und Tremaril auf den monosynaptischen Reflex während einer Curareperfusion

Registierungen. Jeweils oberer Strahl: Afferentes Summenpotential, Ableitung an intakter Hinterwurzel L_7; mittlerer Strahl: Monosynaptischer Reflex, abgeleitet an durchtrennter Vorderwurzel L_7; unterer Strahl: Dorsal root potential (DRP), abgeleitet an distal durchtrenntem Hinterwurzelfilament L_6.

Reizung mit Einzel-Rechteckimpulsen am N. tibialis (Dauer: 0,3 msec, Frequenz: 1/2 sec.)

In beiden Bildhälften obere Bildreihe Reizstärke 2,5 Volt, untere Bildreihe 3,0 Volt. Jeweils Superposition von 3 Strahldurchgängen.

Obere Bildhälfte

10 min nach Curareperfusionsbeginn Vergrößerung der Reflexamplitude auf das 6-fach (bei 2,5 V.), bzw. das 4-fache (bei 3,0 V.) gegenüber der Amplitudenhöhe vor Curareperfusion.

30 sec p. inj. einer kleinen Dosis von Kr 339 Verringerung der Potentialhöhen etwa um die Hälfte.

3 min p. inj. Kontrollreflexhöhe während Curareperfusion völlig (2,5 V.), bzw. annähernd (3,0 V.) wieder erreicht.

Keine wesentlichen Änderungen in den afferenten Ableitungen.

Untere Bildhälfte

Nach Tremaril qualitativ gleiche Reflexveränderungen. Vorübergehende Amplitudenreduktion um weniger als die Hälfte.

B. Monosynaptische Reflexe

Das Reflexverhalten spinaler α-Motoneuronengruppen während des Curarezitterns und nach Injektion von Kr 339 und Tremaril wurde anhand monosynaptischer Reflexe und ihrer Hemmbarkeit durch Antagonisten untersucht.

Im Versuch der Abb. 4 wurde ein monosynamptischer Reflex durch Reizung des N. tibialis ausgelöst und an der Vorderwurzel abgeleitet. Außerdem wurden das "dorsal root potential" sowie der afferente Impulseinstrom registriert. Unter Curareeinwirkung werden die monosynaptischen Reflexe sehr deutlich gefördert. Insbesondere bei schwellennahen Reizstärken ist nach Applikation von Kr 339 und Tremaril ein starker Rückgang dieser Förderung zu beobachten. Nach etwa 3 Minuten hat sich die Curarewirkung wieder durchgesetzt. Das afferente Summenpotential hat sich als Ausdruck der konstanten Reizbedingungen nicht geändert. In einem weiteren Experiment wurde die Hemmbarkeit eines monosynaptischen Reflexes durch vorangehende konditionierende Reizung eines Muskelnerven antagonistischer Funktion geprüft (Abb. 5). Diese Hemmbarkeit wurde während der Curareeinwirkung deutlich reduziert. Eine relativ große Dosis Kr 339 (5 mg/kg) stellte Zeitverlauf und Ausmaß der Reflexhemmbarkeit wieder her.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Antitremorstoffe Kr 339 und Tremaril eine deutliche Verringerung der unter Curareperfusion gesteigerten monosynaptischen Reflexerregbarkeit verursachen.

Entsprechend wirkt Kr 339 auch der unter Curare reduzierten Reflexhemmbarkeit entgegen.

C. Filamentableitungen von Vorderwurzeln

Die genauere Analyse des Verhaltens einzelner α- und γ-Motoneurone unter Wirkung von Antitremorsubstanzen erfolgte an Einzelfilamenten lumbaler Vorderwurzeln. Auch in diesen Versuchen wurde vor Applikation der Pharmaka durch Curareperfusion Zittern ausgelöst. Verbunden damit kam es zu einer Zunahme von Entladungen spinaler α- und γ-Motoneurone (3).

Alle drei untersuchten Substanzen vermochten - mit Ausnahme eines Versuchs - diese verstärkte α- und γ-Tätigkeit wieder herabsetzen. Abb. 6 dokumentiert, daß die spontane Tätigkeit von kleinen α-Motoneuronen durch Injektion einer geringen Dosis von Tremaril unterbunden werden kann (probatorische Muskeldehnungen zeigten die Zugehörigkeit der kleinamplitudigen Potentiale zu α-Extensormotoneuronen). 1 min nach Applikation von Tremaril sind in der oberen Vorderwurzelableitung nur noch zwei Po-

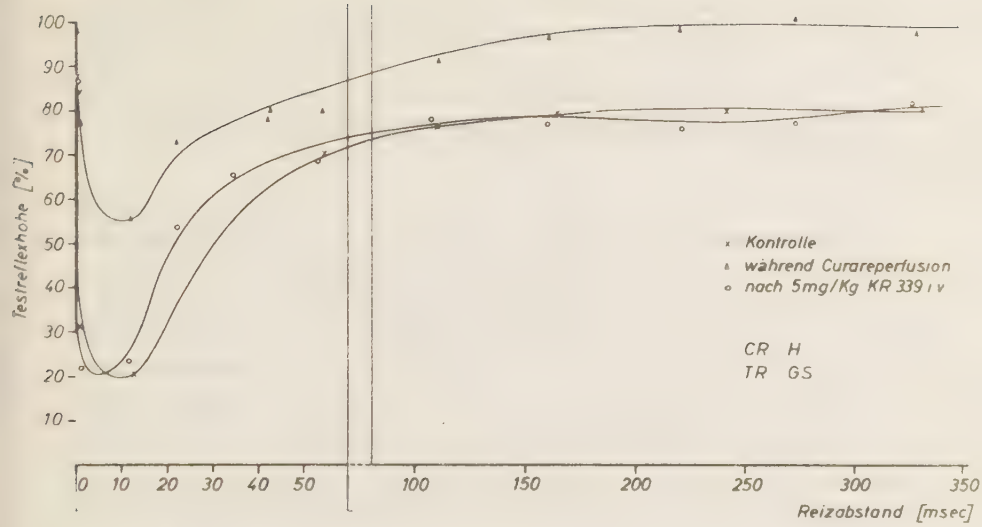

Abb. 5 Veränderungen der Hemmbarkeit eines monosynaptischen Reflexes unter Einwirkung von Curare und Kr 339

Schwellennahe Einzelreize an den Nerven der Knieflexoren als konditionierende Reize. In variablem Zeitabstand folgende Einzelreize an den Nn. gastrocnemii als Testreize. Reflexableitung an Vorderwurzel L_7. Abszisse: Reflexhöhe in % der unkonditionierten Testreflexhöhe.
Ordinate: Zeitliches Intervall zwischen konditionierendem Reiz und Testreiz (unterschiedliche Zeitachse).
In der Kontrollkurve vor Curare (Kreuze) beim Zeitintervall von 10 msec Hemmung des Testreflexes auf 20 % gegenüber der unkonditionierten Testreflexhöhe. Extrem langdauernder Rückgang der Hemmwirkung des konditionierenden Reizes.
Während Curareperfusion (Dreiecke) Hemmung des Testreflexes auf 55 % der unkonditionierten Kontrollamplitude. Deutliche Verkürzung der Hemmwirkung des konditionierenden Reizes.
Nach Kr 339 (4 mg/kg) (Kreise): Kurvenverlauf entspricht der Kontrolle vor Curare.

tentiale von minimaler Amplitudenhöhe nachweisen, die wahrscheinlich von γ-Motoneuronen stammen. Gleichzeitig ist das Zittern fast völlig ausgelöscht, wie aus der EMG-Registrierung ersichtlich. Bereits 1 min später ist nicht nur das vor Injektion bestehende Erregungsniveau wieder erreicht, neu hinzugekommene Einheiten geben dem Bild einen reboundartigen Charakter.

Deutlicher noch wird dies in Abb. 7. Nach Applikation einer mittelgroßen Dosis von Akineton kommt es zunächst für einige Sekunden zu verstärkter α-Aktivität und zu intensiverem Zittern. In der folgenden Periode haben alle abgeleiteten Motoneurone, bis auf einige wiederum sehr kleine Einheiten im oberen Strahl, ihre Tätigkeit eingestellt. Im Biceps femoris sind jedoch noch geringe Entladungen motorischer Einheiten zu verzeichnen.

2 min nach Verabreichung von Akineton ist bei geringerer Synchronisation eine im Vergleich zur Kontrolle stärkere Aktivität von α-Einheiten zu erkennen. Auch im EMG ist zu diesem Zeitpunkt die Entladungsrate erhöht. Die in diesem Beispiel gezeigte stärkere Erregbarkeit von α-Einheiten unmittelbar nach Injektion sowie im Anschluß an die Phase der Erregungsdämpfung, wurde häufiger beobachtet. Am deutlichsten war sie mit höheren Dosen von Akineton zu demonstrieren.

In diesem Zusammenhang ist ein Versuch zu erwähnen, in dem sich nach Injektion von Kr 339 und Akineton eine höhere Impulsfrequenz einzelner Einheiten einstellte. Abb. 8 zeigt Registrierausschnitte aus diesem Experiment. Die in diesem Versuch zur reflektorischen Aktivierung von α-Extensormotoneuronen ausgeführte Dehnung des M. triceps surae ist im zweitobersten Strahl angezeigt. Während Muskeldehnung entlud je ein tonisches α-Motoneuron (unterer Strahl der Kontrollregistrierung). Durch Kr 339 (1,6 mg/kg) verminderte sich die Entladungsfrequenz der einen Einheit von 29/sec auf 25/sec, die der anderen von 32/sec auf 28/sec. Gleichzeitig wurde jedoch ein Element größerer Amplitude mit phasischer Entladungscharakteristik aktiviert.

10 min später erfolgte die Injektion von Akieton in gleicher Dosierung. Hiernach war die zuvor phasisch entladende Einheit langdauernd tonisch zu aktivieren, ebenso wie die zuvor bereits tonisch reagierende Einheit desselben Strahls. Die Entladungsfrequenz des primär tonischen Motoneurons im unteren Strahl stieg von 30/sec auf 34/sec. Allerdings war die Kontrollsituation vor Akineton nicht mit der Ausgangssituation vergleichbar, da die Entladungen der großen Einheit nach Kr 339 noch nicht vollständig zurückgegangen waren. Diese ausschließlich aktivierende Wirkung von Akineton konnte in keinem anderen Versuch beobachtet werden.

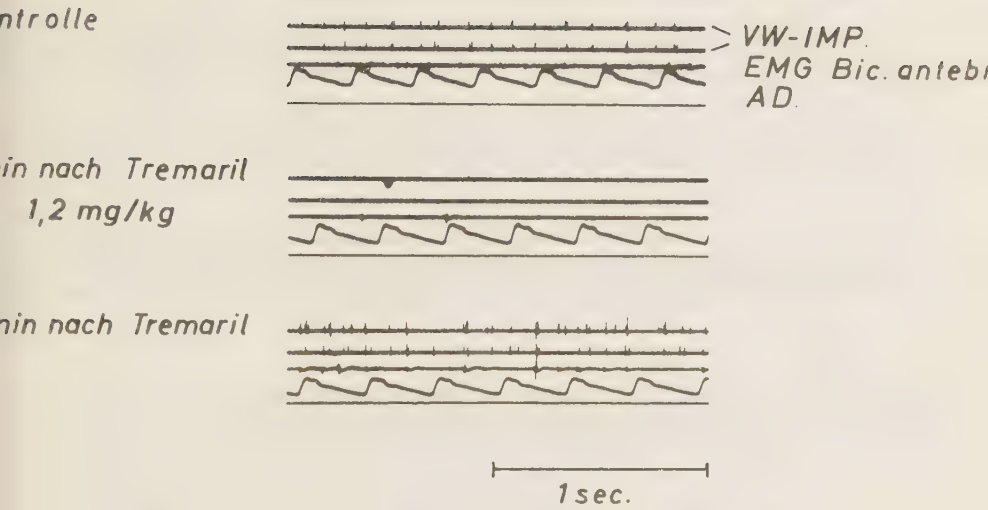

Abb. 6 Tremarilwirkung auf spontan entladende α-Motoneurone während Curareperfusion

In den Registrierungsausschnitten jeweils von oben nach unten: Strahl 1 und 2: Ableitungen von Impulsen aus Vorderwurzeln L_7; Strahl 3: EMG des M. biceps antebrachii li.; Strahl 4: Arterieller Blutdruck; Strahl 5: Keine Registrierung.

Kontrolle während Curareperfusion: Regelmäßige Spontanentladungen kleiner, lumbaler α-Einheiten, nur geringgradig mit EMG-Aktivitäten der Vorderextremität synchron.

1 min. nach kleiner Tremarildosis weitgehendes Verschwinden der Aktivitäten in Vorderwurzel- und EMG-Ableitungen.

2 min. p. inj. Erregungsniveau höher als in der Kontrolle durch Hinzukommen weiterer, meist größerer Einheiten.

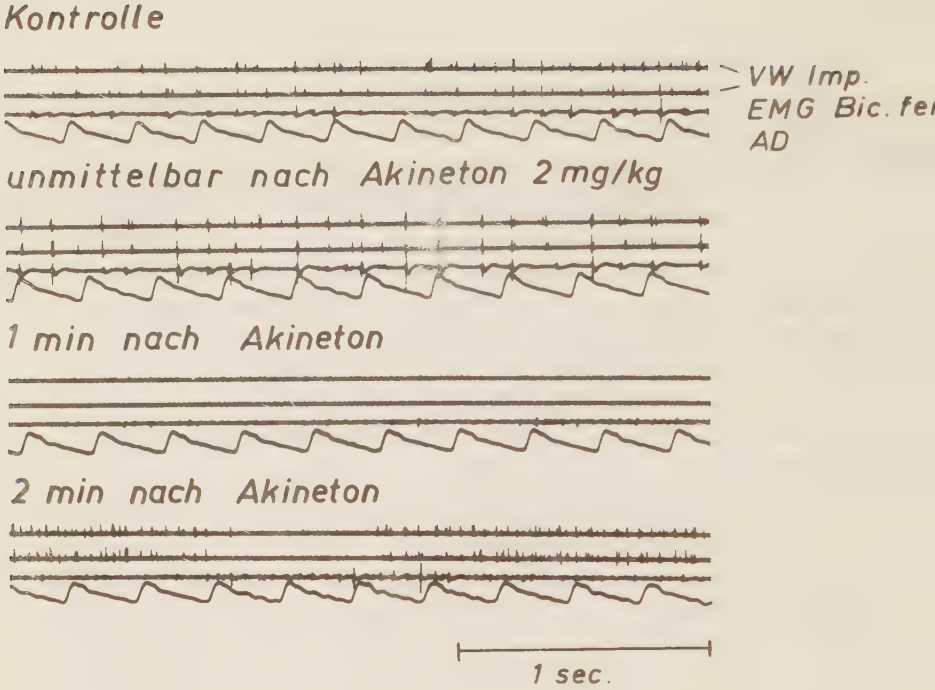

Abb. 7 Akinetonwirkung auf spontan entladende α-Motoneurone während Curareperfusion

Registrierungen wie in Abb. 6 bis auf EMG, das vom M. biceps femoris re. abgeleitet wird. Derselbe Versuch wie in Abb. 6.
Kontrolle vor Applikation von Akineton: Spontanentladungen kleiner α-Einheiten. Zitteraktivitäten mittlerer Dichte im EMG.
Unmittelbar nach Injektion von Akineton (2 mg/kg): leichte Zunahme mittelgroßer Potentiale. Tendenz zu Gruppenbildung und Synchronisation mit leicht verstärkten EMG-Entladungen.
1 min. p. inj. Bis auf einige sehr kleine Einheiten in der oberen Vorderwurzelableitung Erlöschen der Erregungen. Zittern vermindert und im Rhythmus beschleunigt (Strahl 3).
2 min. p. inj. Erneute Spontanentladungen kleiner α-Einheiten, gegenüber der Kontrolle regelloser und höher frequent. Zunahme der Entladungsdichte im EMG. Keine Blutdruckänderung während des Versuchs.

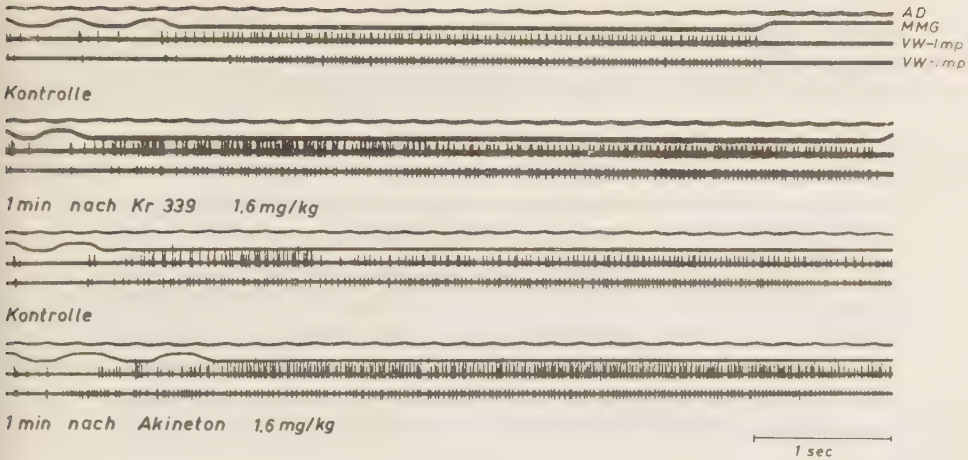

Abb. 8 Verstärkungen der reflektorischen Aktivierbarkeit lumbaler α-Motoneurone durch Antiremorstoffe

Curareperfusion während des gesamten Versuchs.
Registrierungen von oben nach unten: Strahl 1: Mittlerer arterieller Blutdruck; Strahl 2: Muskelmechanogramm des M. triceps surae; Spannungszunahme nach unten geschrieben. Strahl 3 und 4: Ableitungen von Vorderwurzelfilamenten.
Obere zwei Registrierausschnitte: Kontrolle vor Injektion von Kr 339. In beiden Vorderwurzelableitungen Entladungen je eines tonischen α-Motoneurons während Muskeldehnung.
1 min. nach Applikation einer mittleren Dosis von Kr 339. Leichter Frequenzrückgang der beiden tonisch feuernden Einheiten. Gleichzeitig im ersten Drittel der Muskeldehnung auf Strahl 3 Hinzukommen einer Entladungsfolge einer größeren Einheit und einzelner Impulse einer kleineren Einheit.
Untere zwei Registrierausschnitte: Kontrolle vor Injektion von Akineton (9 min. nach Kr 339). Noch kurzdauernde Entladungsfolge der unter Kr 339 aktivierten Einheit bei Dehnungsbeginn. Tonische Einheiten wie vor Kr 339.
1 min. nach Verabreichung von Akineton. Aktivierung sämtlicher Einheiten, besonders der großamplitudigen.

Allgemein war die Wirkung der Antitremorstoffe auf α -Motoneurone stärker ausgeprägt als auf γ -Motoneurone und setzte zudem nach kürzerer Latenz ein. Dies war insbesondere nach schwachen Dosierungen zu beobachten.

In Abb. 9 sind jeweils in beiden oberen Strahlen der Registrierausschnitte Entladungen von -Motoneuronen dargestellt, die wiederum durch Dehnung des M. triceps surae aktiviert wurden. Kleinamplitudige Entladungen von γ -Motoneuronen sind vorwiegend in den Dehnungspausen sichtbar (18). Nach Injektion einer geringen Menge Tremaril kommt es zu einem deutlichen Rückgang der Impulsdichte der α -Motoneurone. Gleichzeitig lassen sich im EMG (jeweils unterster Strahl) keinerlei Ausschläge mehr nachweisen. Eine Reduktion der Entladungen von γ -Motoneuronen ist jedoch erst nach 1 min zu beobachten, zu einer Zeit also, in der die Katze bereits wieder zittert und die α -Aktivität gegenüber der Kontrollsituation sogar vermehrt ist.

Dieses Verhalten der γ -Motoneurone unter Pharmakoneinfluß ließ sich noch klarer demonstrieren, wenn eine besonders starke γ -Aktivität durch Auslösen des Pinna-Reflexes provoziert wurde. Wie aus Abb. 10 ersichtlich, kam es in einem entsprechenden Versuch einige Sekunden nach Zwirbeln einer Ohrmuschel zu einer besonders dichten γ -Impulsfolge (obere Reihe, rechtes Bild). Etwas ungewöhnlich an diesem Versuchsablauf war, daß durch Pinna-Reizung einige Sekunden vor der γ -Aktivierung dichte Entladungsfolgen von α -Motoneuronen auslösbar waren (obere Reihe, linkes Bild). 3 min nach Injektion einer größeren Dosis Akineton wurde erneut eine Pinna-Reizung ausgeführt. Unmittelbar danach waren die durch Pinna-Reizung rasch aktivierbaren α -Einheiten noch deutlich gedrosselt. Kontinuierliche Zitteraktivität war zu diesem Zeitpunkt noch nicht wieder vorhanden und auch mit der reflektorischen α -Aktivierung nur geringgradig auszulösen (untere Reihe, linkes Bild).

Nach Akineton fällt die γ -Aktivierung im Gefolge der Pinna-Reizung erheblich geringgradiger aus als in der Kontrollsituation. In dieser Phase der γ -Drosselung wird eine α -Einheit zu Entladungen veranlaßt. Als Zeichen für eine wahrscheinlich generelle Aktivierung von α -Motoneuronen kommt es zu diesem Zeitpunkt zu einer Auslösung von Zitterbewegungen im rechten Biceps femoris (untere Reihe, rechtes Bild).

Insgesamt konnte also in diesem Versuchsabschnitt durch Injektionen von Akineton, Kr 339 und Tremaril dosisabhängig vor allem die Impulsdichte von α -Motoneuronen herabgesetzt werden, insbesondere, wenn sie zuvor durch Curareperfusion aktiviert worden waren. Akineton zeigte geringer ausgeprägte Antitremorwirkung wie Tremaril oder Kr 339. Andererseits

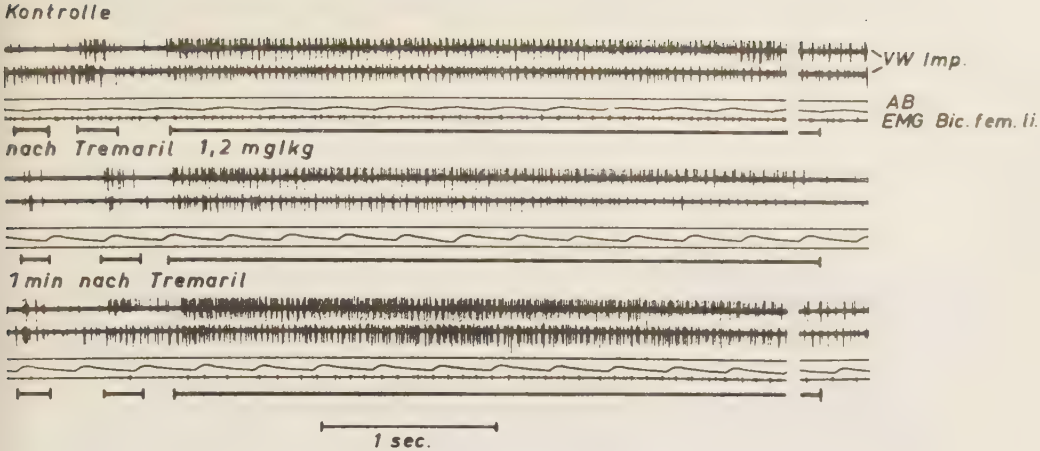

Abb. 9 Einfluß von Tremaril auf Entladungsmuster von α- und γ-Motoneuronen bei Muskeldehnung

Curareperfusion während des gesamten Versuchs. In den Registrierungsausschnitten jeweils von oben nach unten: Strahl 1 und 2: Ableitung von Vorderwurzelfilamenten. Strahl 3: Keine Aufzeichnung. Strahl 4: Arterieller Blutdruck. Strahl 5: EMG aus dem M. biceps femoralis li.

Muskeldehnung durch Strichmarkierung unter den Registrierausschnitten angezeigt.

Oben: Kontrolle vor Injektion von Tremaril: In beiden Vorderwurzelableitungen zahlreiche α-Entladungen während Dehnung und z.T. in Dehnungspause. Vereinzelte γ-Spikes. EMG als Indikator der Zitteraktivität.

Mitte: Nach Tremaril (1,2 mg/kg) neben Sistieren der EMG-Aktivität Verringerung der α-Impulsdichte. γ-Entladungen in beiden Strahlen nicht vermindert.

Unten: 1 min. p. inj. α-Einheiten stärker aktiviert als in Kontrollsituation. Nur noch 2 γ-Impulse nachzuweisen. Rückkehr der Zitteraktivität.

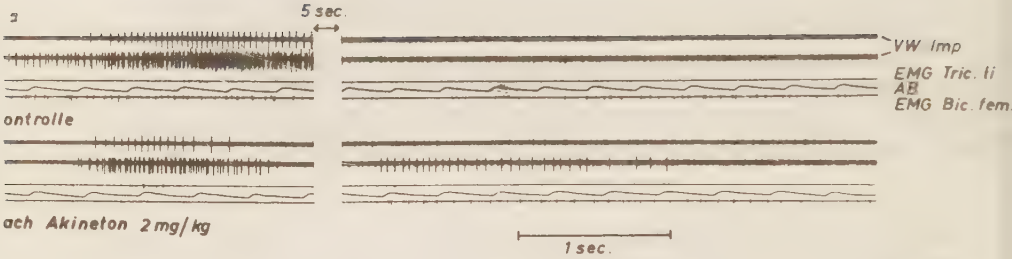

Abb. 10 Pinnaaktivierbarkeit von γ-Motoneuronen unter Akinetoneinfluß

Curareperfusion während des ganzen Versuchs, Vorderwurzel durchtrennt.
In den Registrierungsausschnitten jeweils von oben nach unten: Strahl 1 und 2: Ableitungen von Vorderwurzelfilamenten. Strahl 3: EMG aus dem M. triceps antebrachii li. Strahl 4: Arterieller Blutdruck. Strahl 5: EMG aus dem M. biceps femoris re.
Pinnareizung jeweils unmittelbar vor Beginn der Registrierung. Auslösung von großamplitudigen α-und kleinamplitudigen γ-Entladungen. Ein Zeitintervall von 5 sec. zwischen linken und rechten Anteilen der Registrierreihen nicht dargestellt.

führte es häufiger zu flüchtiger Förderung von α-Motoneuronen unmittelbar nach Injektion und anschließend an die Drosselung dieser Einheiten zu verstärkter Aktivität.

D. Filamentableitungen von Hinterwurzeln

Wie im letzten Abschnitt festgestellt wurde, hemmen die geprüften Antitremorstoffe vorwiegend Entladungen von α-Motoneuronen, jedoch in quantitativ geringerem Ausmaß auch die von γ-Motoneuronen. Die zeitlichen Beziehungen beider Phänomene und ihr Wechselspiel am Muskel lassen sich noch genauer erfassen durch Versuche, in denen elektromyographische Registrierungen (als Indikator für α-Innervation) Entladungen von Muskelspindeln (als Indikator für γ-Innervation) gegenüber gestellt wurden.

Im Experiment der Abb. 11 sind in den einzelnen Registrierreihen jeweils Entladungen motorischer Einheiten aus einem Muskel der Vorderextremität sowie Impulsfolgen zweier Muskelspindeln des nicht vorgespannten M. triceps surae dargestellt. In der Kontrollregistrierung unter Curareperfusion zeigen die EMG-Aktivitäten zwei Zitterschübe verschiedener Stärke an. Dabei führt die schwächere Zitteraktivität zu einer vorübergehenden Verringerung der Impulsfrequenz der Muskelspindeln. Dieser Befund ist wahrscheinlich auf ein Überwiegen extrafusaler Entlastungseffekte zurückzuführen. Während der deutlich stärkeren Zitterperiode kommt es hingegen zu einer Beschleunigung der Entladungsfrequenz der Muskelspindeln.
- wahrscheinlich durch Überwiegen der fusimotorischen Aktivität gegenüber eventuell auch vorhandenen extrafusalen Entlastungseffekten.

1 min nach Verabreichung von Tremaril ist im EMG kein Zittern mehr nachzuweisen. Zu dieser Zeit entladen die beiden registrierten Spindelafferenzen noch mit unveränderter Grundfrequenz. Erst nach einer weiteren Minute ist die Entladungsfrequenz beider Spindeln erheblich abgesunken. In diesem Zeitpunkt ist im EMG bereits wieder leichte Zitteraktivität zu beobachten. Intensität des Tremors und Entladungsmuster der Muskelspindeln sind 5 min nach Tremarilinjektion nahezu identisch mit der Kontrollsituation.

Das geschilderte Experiment hat gezeigt, daß Applikation von Tremaril Wirkungen auf die Entladungsmuster von Muskelspindeln bei entspanntem Muskel ausübt. Es war danach erforderlich, das Receptorverhalten bei Muskellängenänderungen zu prüfen, umsomehr, als in einer Veränderung der Muskelspindelmeßfunktion eine der Ursachen für die Genese des Curarezittern gesehen werden muß (2).

In diesem Abschnitt der Experimente wurden insgesamt 14 primäre Muskelspindelreceptoren untersucht. Getestet wurde das Receptorverhalten bei

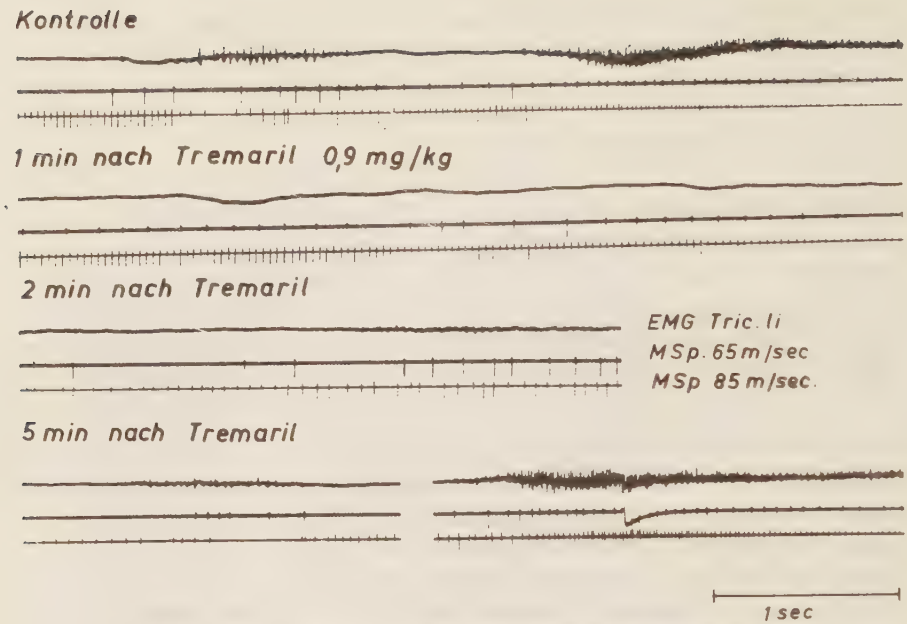

Abb. 11 Verhalten von motorischen Einheiten und Muskelspindeln unter Tremarileinwirkung

Curareperfusion während des gesamten Versuchs. In den Registrierungsausschnitten jeweils von oben nach unten: Strahl 1: EMG aus dem M. triceps antebrachii li. Strahl 2 und 3: Entladungen von Afferenzen zweier Muskelspindeln des M. triceps surae. Leitungsgeschwindigkeit der Afferenzen: 65 bzw. 85 m/sec.

Kontrolle vor Tremarilinjektion: Vermehrung der Entladungsfrequenz beider Muskelspindeln bei verschieden starken Zitterschüben (s. Text).

1 min. p. inj. von Tremaril (0, 9 mg/kg). Zitteraktivität verschwunden. Grundfrequenz der Muskelspindeln unverändert.

2 min. p. inj. Wieder geringgradige Zitterbewegungen nachweisbar. Mittlere Impulsfrequenz der Muskelspindeln von 11/sec auf 4/sec, bzw. von 53/sec auf 28/sec verringert.

Ab 5 min. p. inj. Impulsdichte der Muskelspindeln und Zitterstärke entsprechen der Kontrollregistrierung.

rampenförmiger Muskeldehnung während Curareperfusion, vor und nach Injektion der Antitremorstoffe. Die Auswertung erfolgte entweder durch Punktschreibung oder durch Auszählung der Ruhefrequenz, der gemittelten Endfrequenz im Dehnungsanstieg und der adaptierten Frequenz 1 sec nach Vollendung der Muskeldehnung.

Grundsätzlich waren nur diejenigen Muskelspindeln durch Medikamente beeinflußbar, die zuvor unter Curare ihr Entladungsmuster geändert hatten. Unbeeinflußbare Receptoren boten in derartigen Versuchen bei Dehnung unbeirrt ihre für sie typische Impulsfolge, gleichgültig ob Curare perfundiert, Pharmaka appliziert oder das Rückenmark durchtrennt wurde.

Receptoren, die ihre Impulsmuster unter Curareperfusion veränderten, zeigten vor allem unregelmäßige Entladungsfolgen, die zu einem mehr oder weniger starken Verwischen von dynamischer und statischer Empfindlichkeit führten. Muskelspindeln, die nach Curare nicht besonders unregelmäßig feuerten, zeigten in wechselnd starkem Maße ein Erhöhung der Grundfrequenz, eine Verringerung der dynamischen Spitzenfrequenz und eine Vermehrung der adaptierten, d. h. statischen Entladungen. Es wurde dabei also stets der sog. 'dynamische Index' (21), die Differenz zwischen dynamischer und statischer Empfindlichkeit verringert.

Diese curareinduzierten Veränderungen der Receptormeßfunktionen wurden von den getesteten Antitremormitteln teilweise oder vollständig rückgängig gemacht.

Unregelmäßigkeiten in der Entladungsfolge eines Muskelreceptors lassen sich am genauesten in der Punktschreibung verfolgen. So kann man in Abb. 12 erkennen, daß Tremaril den unter Curare recht regellos feuernden Receptor vorübergehend wieder zu einer gleichförmigeren Entladungsfolge veranlaßt.

Die Wirkungen von Antitremorstoffen erwiesen sich auch in diesem Versuchsabschnitt nicht immer als uniform. So ist in Abb. 13 die Entladungsfolge einer anderen Muskelspindel desselben Versuches dargestellt. Bei diesem Receptor wird unter Curareperfusion eine nicht ganz so starke Annäherung von dynamischem und statischem Entladungsverhalten gefunden. Tremaril gleicht in diesem Falle die Receptoreigenschaften deutlich mehr dem Ausgangsstatus vor Curare an, als das bei der Muskelspindel in Abb. 12 zu beobachten ist. Auch das Verhalten des Receptors nach Spinalisierung ähnelt weitgehend seinem Verhalten von Curareperfusion.

Die Darstellung eines weiteren Versuches (Abb. 14) enthält Grundfrequenz und gemittelte Endfrequenz im Dehnungsanstieg einer primären Muskelspindel. Die Frequenzen konnten sowohl durch Curareperfusion als auch durch Injektion von Kr 339 verändert werden. Der Receptor zeigte unter

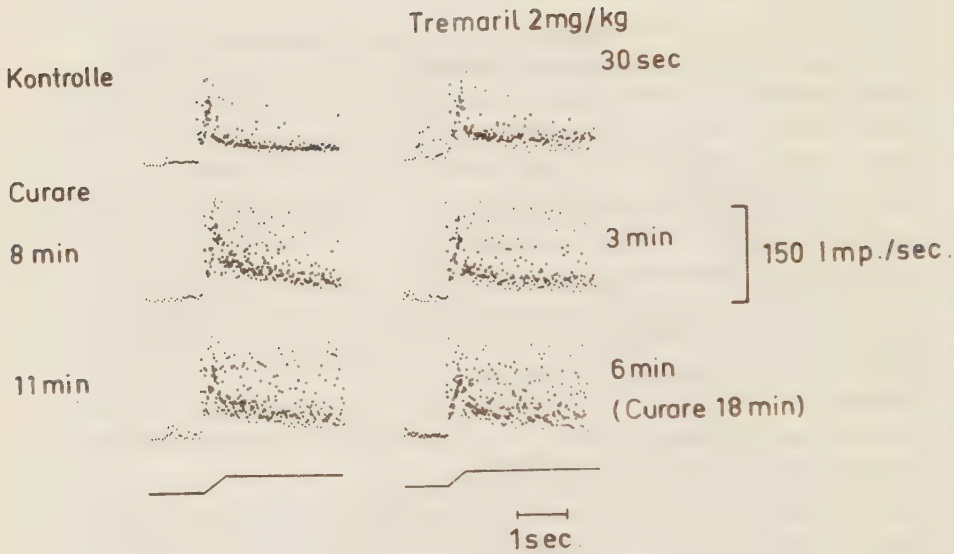

Abb. 12 Wirkung von Tremaril auf curareinduzierte Veränderungen der Muskelspindelmeßfunktion

Darstellung der momentanen Entladungsfrequenz in den einzelnen Bildern durch Punktschreibung.
Zusammenhang von Muskeldehnung und Entladungsfolge durch Strichmarkierung unter den Bildern angezeigt.
Linke Spalte: Irregularisierung der Receptorentladungen unter Curareperfusion.

Rechte Spalte: 30 sec. nach Tremaril Angleichung des Impulsmusters an das Kontrollverhalten vor Curareperfusion.
Effekt 6 min. später aufgehoben.

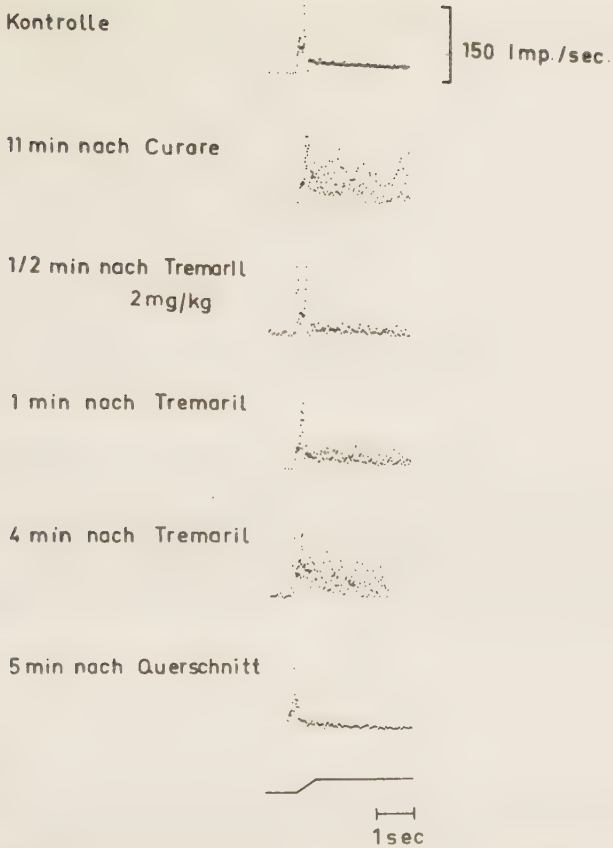

Abb. 13 Wirkung von Tremaril auf eine durch Curare beeinflußte Muskelspindel bei Muskeldehnung

Entladungscharakteristik einer primären Muskelspindelafferenz in den drei Phasen: Grundspannung - lineare Muskellängenzunahme - statische Muskelextension.

Während Curareperfusion Auftreten von unregelmäßigen Impulsfolgen bei Adaption des Receptors. Leichte Zunahme der statischen Empfindlichkeit.

1/2 min. nach Tremaril weitgehende Regularisation des statischen Impulsmusters. Absinken der statischen Empfindlichkeit.

4 min. p. inj. Receptorverhalten wie vor Injektion.

5 min. nach vollständiger Rückenmarksdurchtrennung Verhalten des statischen Entladungsmusters ähnlich dem vor Curareperfusion.

Curare eine stetige Abnahme seiner dynamischen Empfindlichkeit. Die Grundfrequenz stieg gleichzeitig an. Injektion von Kr 339 ließ die dynamische Empfindlichkeit vorübergehend auf ihren Kontrollwert vor Perfusion ansteigen, während die Grundfrequenz zeitlich etwas verschoben auf 0 absank. Nach etwa 5 min erreichten beide Größen wieder ihre Werte, die unmittelbar vor Injektion unter Curareperfusion ermittelt worden waren. Die adaptive Entladungsrate zeigte in den verschiedenen Versuchsphasen stets Werte um 18 Imp/sec (in Abb. 14 nicht dargestellt).

Abb. 15 demonstriert das Verhalten einer primären Muskelspindel bei einer anderen Katze in einem entsprechenden Versuchsablauf. Während Curareperfusion kam es zu einer fortlaufenden Abnahme des dynamischen Index sowie gleichzeitig zu einem Anstieg von Grundfrequenz und adaptierter Entladungsrate.

Unmittelbar nach Injektion von Kr 339 erhöhte sich kurzfristig der dynamische Index um mindestens 25 %. Etwas verzögert gegenüber dieser Wirkung kam es außerdem zu einer Verminderung der statischen Empfindlichkeit um etw 20 % und der Grundfrequenz um etwa 25 %. In den Kontrollen (20 min später) entsprechen alle drei Meßwerte den Entladungsfrequenzen vor Kr 339.

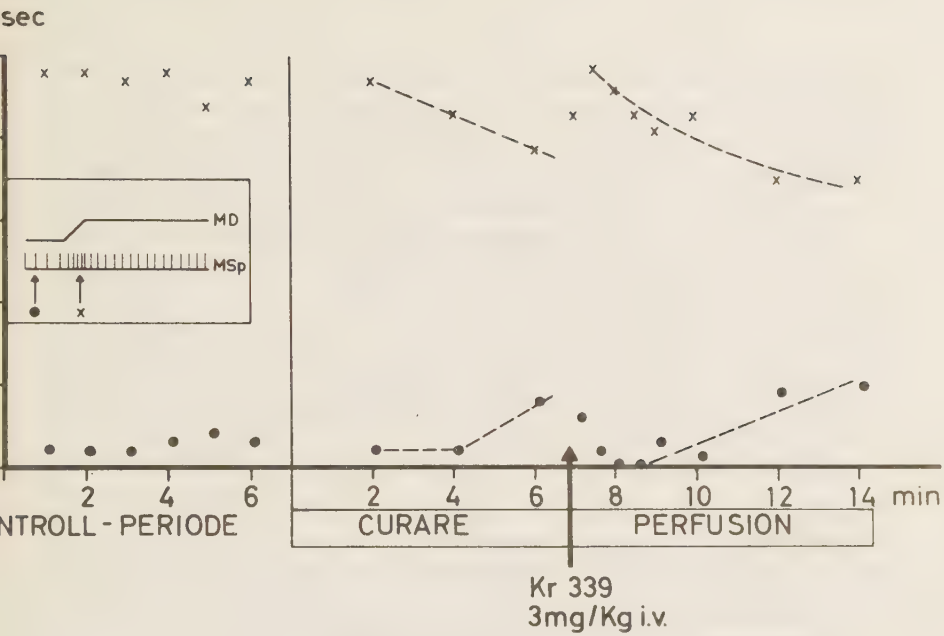

Abb. 14 Veränderungen von dynamischer und statischer Empfindlichkeit einer primären Muskelspindel unter Einfluß von Curare und Kr 339

Ordinate: Entladungsfrequenz der Muskelspindel. Dynamische Empfindlichkeit (gemittelte Endfrequenz im Dehnungsanstieg) durch Kreuze, Grundfrequenz bei schlaffem Muskel durch Punkte markiert (s. Einschub in der Abb. links. Geschwindigkeit in der Dehnung 3,5 cm/sec).
Abszisse: Zeitachse in Minuten.
Kontrollperiode durch senkrechten Strich von Periode der Curareperfusion abgesetzt. 7 min. nach Beginn der Curareperfusion Injektion von Kr 339 (3 mg/kg), durch senkrechten Pfeil markiert.

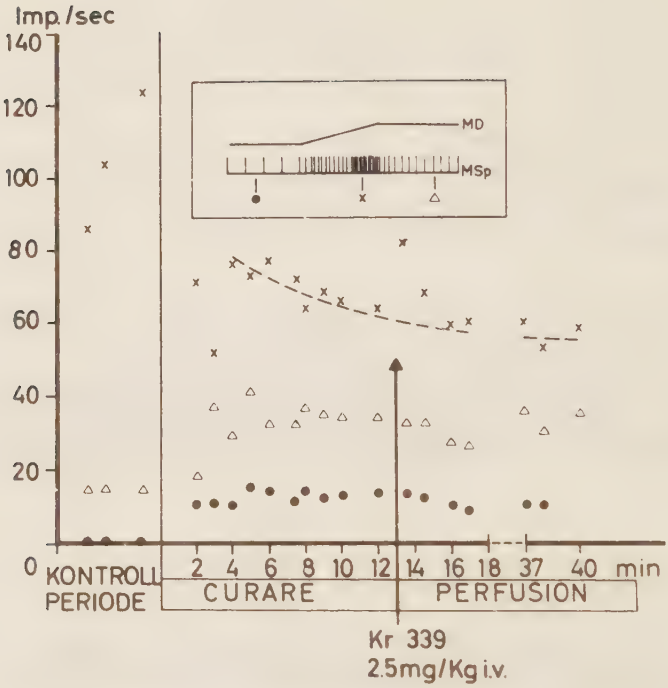

Abb. 15 Veränderung der Muskelspindelmeßfunktionen unter Einwirkung von Curareperfusion und Kr 339

Ordinate: Entladungsfrequenz der Muskelspindel. Dynamischer Index durch Kreuze, statische Entladungsrate durch Dreiecke und Grundfrequenz bei schlaffem Muskel durch Punkte markiert (s. Einschub im Bild oben. Geschwindigkeit der Dehnung 5 cm/sec).

Abszisse: Zeitachse in Minuten. Kontrollperiode durch senkrechten Strich von Periode der Curareperfusion abgesetzt.

13 min. nach Beginn der Curareperfusion Injektion von Kr 339 (2,5 mg/kg) durch senkrechten Pfeil markiert.

IV. DISKUSSION

Die in den vorgelegten Untersuchungen getesteten Pharmaka wurden hauptsächlich in ihrer qualitativen Wirkung auf spinalmotorische Vorgänge beim Curarezittern untersucht. Perfusion des III. Hirnventrikels mit konstanter Geschwindigkeit und jeweils gleicher Curarekonzentration riefen in verschiedenen Experimenten zum Teil unterschiedliche Tremorintensitäten hervor. Daher können nur relative Aussagen über die Wirkungsstärke der Antitremormittel getroffen werden. Dies gilt insbesondere für diejenigen Experimente, in denen jeweils nur ein Pharmakon geprüft wurde. Um Wirkungen verschiedener Antitremorstoffe in einer ähnlichen experimentellen Situation zu vergleichen, wurden in mehreren Versuchen zwei der Präparate in möglichst großem Zeitabstand injiziert. Irreführende Resultate durch Entwicklung einer Tachphylaxie oder Wirkungssummation sollten durch Wechsel der Applikationsfolge bei verschiedenen Versuchen weitgehend ausgeschlossen werden.

Alle drei Pharmaka dämpften dosisabhängig den Tremor. Übereinstimmend mit klinischen Prüfungen an Parkinsonkranken (35, 39, 9) war auch in den vorliegenden Untersuchungen die Antitremorwirkung von Kr 339 und Tremaril stärker als die von Akineton(Abb. 1 und 2).

Von den untersuchten spinalmotorischen Elementen waren α -Motoneurone durch Antitremormittel am stärksten zu beeinflussen. Ihr Erregbarkeitswechsel unter Curare- und Pharmakoneinwirkung wurde zum einen durch Auslösung von Massenreflexen erfaßt. Dabei drückte sich im Verhalten der monosynaptischen Extensorreflexe eine auf das Vielfache gesteigerte Erregbarkeit des entsprechenden α -Motoneuronenpools unter Curareperfusion und eine beträchtliche Verminderung seiner Aktivität nach Injektion von Antitremorsubstanzen aus (Abb. 3). In unseren Experimenten wurde dieser Befund an proprioceptiven Extensor-Reflexen gewonnen. Jedoch sprechen frühere Beobachtungen (3) dafür, daß die Steigerung der Reflexerregbarkeit beim Curarezittern in mindestens gleichgroßem Umfang auch an Flexormotoneuronengruppen zu finden ist. Sie entspräche dann einer allgemeinen Aktivitätssteigerung der spinalen α-Motoneurone. Entsprechend wäre dann die in der vorliegenden Arbeit festgestellte verminderte Reflexhemmbarkeit des monosynaptischen Reflexes durch Antagonistenreizung (Abb. 4) zwanglos als Folge der verstärkten supraspinalen Erregung von α -Motoneuronen zu interpretieren.

Ableitungen von Massenreflexen können nur als Indiz für das Erregungsniveau

größerer Populationen von Motoneuronen gelten. Differenziertere Aufschlüsse über Erregbarkeitsänderungen einzelner Einheiten lassen sich durch Ableitung efferenter Impulse an Vorderwurzelfilamenten gewinnen. Mit dieser Technik wurde in den vorliegenden Untersuchungen festgestellt, daß Antitremorstoffe stets die Aktivitäten großer α -Einheiten am schnellsten und stärksten unterdrücken. Bei längerer oder stärkerer Pharmakoneinwirkung verringerten auch kleinere, tonisch entladende α -Motoneurone ihre Impulsdichte bis zur völligen Schweigsamkeit. Diese differenzierte Wirkung von Antitremorsubstanzen auf α -Motoneurone verschiedener Größe steht mit der klinischen Beobachtung im Einklang, nach der die Wirkung injizierter Antitremorstoffe auf das Zittern zuerst elektromyographisch am Verschwinden großamplitudiger Potentiale nachgewiesen werden kann. Erst danach erfolgt die Reduktion kleinamplitudiger Entladungen motorischer Einheiten, die bei Nachlassen der medikamentösen Wirkung wiederum als erste nachzuweisen sind. (35, 11, 39).

Die Entladungsraten der Fusimotoneurone beim Curarezittern wurden durch die Antitremorstoffe ebenfalls gedrosselt, allerdings in quantitativ geringerem Ausmaße. Zudem waren derartige Wirkungen nach einer längeren Latenz von 1 - 2 Minuten zu beobachten. Auf genauere zeitliche Verhältnisse innerhalb der Beeinflussung des γ -Systems wird weiter unten noch eingegangen.

1956 unterschieden GRANIT et al. (14) das Verhalten von tonischen und phasischen Motoneuronen und fanden Beziehungen zu Amplituden der Aktionspotentiale und damit zu Neuritendurchmessern (10) und Zellgrößen (4). In neueren Untersuchungen griff HENNEMAN (16, 17) die Frage auf, ob die Erregbarkeit spinaler Motoneurone generell eine Funktion ihrer Zellgröße sei. Aus seinen Versuchsergebnissen geht hervor, daß allgemein die Erregungsschwelle bei großen Einheiten am höchsten liegt. Sie sind beispielsweise durch Muskeldehnung nur kurzfristig aktivierbar. Kleine α -Motoneurone entladen bei gleicher Reizgröße tonisch. γ -Motoneurone, die kleinsten dieser Zellen, sind auch ohne aktuelle periphere Reizung dauernd tätig. Da für die Abhängigkeit der Erregbarkeit von der Zellgröße elektrische Konstanten der Zellmembranen verantwortlich sein sollen (17), wäre die Herkunft von Erregungszuflüssen, die sich am Motorneuron summieren, weniger bedeutend. Unter diesem Gesichtspunkt könnte schon ein wechselnd starker Zustrom weitgehend ungerichteter supraspinaler Erregungen die in der vorliegenden Arbeit festgestellten Verhaltensweisen der Motoneurone unter Curareeinfluß und medikamentöser Einwirkung erklären. Es würde verständlich, daß unter Curareperfusion zuerst kleine Fusimotoneurone überschwellig erregt werden. Drosselnde Einflüsse der Antitremorstoffe würden andererseits zuerst große, dann kleine γ -Motoneurone erfassen.

Dieses Prinzip reicht jedoch nicht zur Klärung aller unserer Beobachtungen

aus. Neben quantitativ unterschiedlichen Effekten auf große und kleine Motoneurone kann es sowohl zu Beginn wie gegen Ende der Pharmakonwirkung zu einer zeitlichen Verschiebung der einzelnen Effekte kommen. Die rasche Wiederherstellung der Erregbarkeit von tonischen α-Motoneuronen im Vergleich zu phasischen α-Einheiten könnte zwar durch Abfluten des Medikamentes verursacht werden. Diese Erklärung ist jedoch nicht möglich für die verzögerte Depression bzw. Restitution der γ-Motoneuronenaktivität. Möglicherweise sind zur Deutung hier Prinzipien der neuronalen, supraspinalen Organisation heranzuziehen. Es erscheint möglich, für die verzögerten Reaktionen des γ-Systems vorgeschaltete polysynaptische Organisationsformen anzunehmen (33), in denen sich bei einer relativ großen Zellerregbarkeit die Pharmakonwirkung durch Addition zahlreicher Einzelwirkungen ergibt.

Ein weiterer Befund steht der Einordnung der Pharmakonwirkungen in ein übervereinfachtes Schema entgegen: Insbesondere nach Injektion von Akineton fanden sich häufig vor und nach Dämpfung der Motoneuronenaktivität kurzfristige Phasen gesteigerter Erregungsbildung. In einem Experiment (Abb. 8) konnte sogar über einen Zeitraum von einigen Minuten ausschließlich diese Reaktionsform registriert werden. Meistens betrafen die Aktivierungen große, phasisch entladende α-Motoneuronen. In einigen Versuchen erhöhte sich auch die Entladungsrate der γ-Motoneurone vorübergehend, um erst anschließend abzufallen. Auf diese differenzierte Beeinflussung der Fusimotoneurone und ihre mögliche funktionelle Bedeutung wird weiter unten bei der Besprechung der Muskelspindelmeßfunktion eingegangen. Zur Frage der Aktivierung von α-Motoneuronen durch Antitremorstoffe wurden einige zusätzliche Experimente an decerebrierten Katzen durchgeführt (40). In ihrem Verlauf reizten wir Stammhirnkerne elektrisch und verglichen die Reaktionen spinaler α-Motoneurone vor und nach Injektion von Antitremormitteln. Dabei zeigten sich leichte Aktivierungen von α-Motoneuronen während zentraler Reizung durch Akineton nicht verändert. Hingegen wurden kräftige Reboundentladungen der Kontrollsituation durch das Medikament ausgelöscht. Mit aller Vorsicht läßt diese Beobachtung auf einen Fortfall von Hemmungsvorgängen unter Antitremorstoffen schließen. In pharmakologischen Untersuchungen fand HAAS (15), daß Akineton einerseits elektrisch ausgelöste Krampfzustände begünstigte, andererseits Wirkungen zentraler Stimulantien hemmte. Der Schluß liegt daher nahe, daß insbesondere Akineton eine Dämpfung sowohl hemmender wie erregender zentralnervöser Aktivitäten verursacht.

In diesem Zusammenhang erscheinen die Arbeiten von STEG (36) erwähnenswert. Bei einem durch Reserpin an der Ratte auslösbaren, parkinsonähnlichen Bild mit vorherrschender Rigidität sollen kleine, tonische α-Motoneurone hyperaktiv und γ-Motoneurone gedrosselt sein. In Weiterführung der Untersuchungen beschrieb diese Arbeitsgruppe (1), daß Hemmung monoaminerger

ebenso wie Förderung cholinerger Erregungsübertragung die Reflexantworten von α -Motoneuronen erhöhten und die von γ -Motoneuronen deprimierten. Umgekehrt soll eine Förderung der adrenergen oder eine Hemmung der cholinergen Erregungsübertragung α -Motoneurone drosseln und γ -Motoneurone erregen. Nach diesen Ergebnissen sollte letzteres bei Applikation der anticholinergen Substanzen in unseren Experimenten erwartet werden. Die vorgelegten Ergebnisse sind jedoch nicht mit derartig klaren, antagonistischen Verhaltensweisen spinaler Motoneurone in Übereinstimmung zu bringen. Einerseits könnte die Diskrepanz dadurch entstanden sein, daß STEG et al. (1) eventuelle Zeitgänge nicht berücksichtigt haben. Gewiß gibt es auch in unseren Untersuchungen Momentanbilder, in denen die Aktivität der α -Motoneurone reduziert und die der γ -Motoneurone erhöht ist. Wahrscheinlicher ist es jedoch, daß bereits innerhalb eines Systems zentral wirkende Anticholinergika vom Typ des Akineton komplexe Wirkungen auf hemmende und fördernde Substrate entfalten.

Veränderungen der Entladungsmuster von Fusimotoneuronen geben noch keinen Aufschluß darüber, in welcher Weise die funktionell differierenden Receptoranteile beeinflußt werden. Eine genaue Untersuchung der Receptormeßfunktionen bei Injektionen von Antitremorstoffen erscheint notwendig, da ein Ungleichgewicht in der fusimotorischen Innervation maßgeblich an der Entstehung des Curarezitterns beteiligt sein dürfte (2).

Antitremorstoffe führten zu einer Normalisierung der zuvor unter Curareperfusion veränderten Meßeigenschaften primärer Extensormuskelspindeln. Dabei ist hervorzuheben, daß in den Versuchen, in denen der Zeitverlauf ausgewertet werden konnte, die dynamische Receptorempfindlichkeit etwa innerhalb der ersten Minuten gesteigert war. Eine ebenfalls auftretende Reduktion der statischen Entladungsrate trat demgegenüber verzögert auf. Die Art der Einwirkung einer offenbar vorhandenen zweifachen fusimotorischen Spindelinnervation (6, 7, 37, 31) auf die Receptorfunktion ist im einzelnen noch ungeklärt. Insbesondere ist es bisher nicht gelungen, die selektive Beeinflussungsmöglichkeit statischer und dynamischer Receptoreigenschaften bestimmten Leitungsgeschwindigkeiten und damit Faserdurchmessern bzw. Zellgrößen von γ -Motoneuronen zuzuordnen (27). Für die Lösung dieser speziellen Probleme kann die vorliegende Arbeit naturgemäß keinen direkten Beitrag liefern. Trotzdem ist es vorstellbar, daß die kurzfristige Steigerung der dynamischen Receptorempfindlichkeit unter Kr 339 der in anderen Versuchen nachgewiesenen, vorübergehenden Steigerung der Entladungsrate von γ -Motoneuronen entsprechen könnte. Die nachfolgende Reduktion der Impulsdichte von γ -Motoneuronen müßte dann der Hemmung anderer - statisch wirksamer - Fusimotoneurone zuzuordnen sein. Offen bleiben muß, inwieweit diese

Aktivierung bzw. Hemmung der γ-Motoneurone mit den von GRANIT und HOLMGREN (13) bzw. SHIMAZU et al. (34) beschriebenen beiden supraspinalen Kontrollsystemen in Zusammenhang gebracht werden können. Diese Autoren beschrieben zwei relativ unabhängige, supraspinale Systeme, die rasch und gekreuzt bzw. langsam und diffus Fusimotoneurone beeinflußten.

Ausgangspunkt der vorgelegten Untersuchungen war nicht zuletzt die Frage, ob sich durch tierexperimentelle Analyse Ansatzpunkte gewinnen ließen für ein besseres Verständnis pathologischer Zitterformen. In diesem Zusammenhang sollten nochmals die beobachteten Aktivierungseffekte der Antitremorstoffe erwähnt werden. Auch klinische Untersuchungen berichten über flüchtige Excitationsstadien mit Exacerbation des Tremors in 30 % der Fälle nach Injektion von Tremaril oder Kr 339 (39). Darüberhinaus konnten in den vorliegenden Experimenten Anhaltspunkte für längerdauernde gesteigerte Reflexaktivierbarkeit speziell großer α-Motoneurone unter Akineton gewonnen werden (s. oben). Natürlich können aus einem singulären Tierversuch keine bindenden Schlüsse für das Parkinson-Syndrom gezogen werden. Jedoch könnte durchaus die Frage gestellt werden, ob in der verbesserten Aktivierbarkeit großer phasischer α-Motoneurone nicht das Korrelat der Besserung einer Akinese durch Akineton gesehen werden könnte, insbesondere, wenn sie zeitlich mit einer Steigerung der dynamischen Empfindlichkeit primärer Muskelspindeln zusammenfallen würde.

V. ZUSAMMENFASSUNG

1. Untersucht wurde die Wirkung von drei Antitremormedikamenten auf die Spinalmotorik narkotisierter Katzen, an denen durch Curareperfusion des III. Hirnventrikels Tremor ausgelöst und aufrecht erhalten wurde.

2. Alle drei Antitremorstoffe vermochten nach intravenöser Applikation (0,9 - 5,0 mg/kg) curareinduziertes Zittern teilweise oder völlig zu kupieren, wobei die Wirkung bis zu 4 Minuten post injectionem nachzuweisen war. Akineton zeigte geringere Antitremoreffekte als Kr 339 und Tremaril.

3. Durch Curareperfusion hervorgerufene Steigerung der monosynaptischen Reflexaktivierbarkeit von α-Motoneuronen-Gruppen wurde durch die Antitremorstoffe gegensinnig beeinflußt.

4. Die Wirkungsstärke von Curareperfusionen und Antitremorsubstanzen auf spinale Motoneurone schien weitgehend von deren Zellgröße abhängig zu sein. Die größeren Motoneurone erwiesen sich im allgemeinen durch Curareperfusion schwerer erregbar und durch Antitremorstoffe leichter hemmbar als die kleineren Zellen. Umgekehrt wurden die kleinen Neurone, insbesondere die γ-Motoneurone, unter Curareeinwirkung frühzeitiger zu Entladungen veranlaßt, sowie in quantitativ geringerem Ausmaß verzögert durch Antitremormittel in ihrer Aktivität gedrosselt. Eine Ursache für das verzögerte Ansprechen der -Motoneurone auf die Pharmakawirkung wird in einer komplexen Verknüpfung supraspinaler Strukturen, verbunden mit hoher Zellerregbarkeit, gesucht.

5. Die während Curarezittern veränderten Muskelspindelmeßfunktionen wurden durch Antitremormittel zu ihrem vor Curareperfusion gezeigten Verhalten zurückgeführt. Darin wird ein wichtiger Beitrag zur Unterdrückung von Oszillationen im zitternden Muskel gesehen.

6. In ihrer Gesamtheit unterstützen die Resultate der durchgeführten Untersuchungen die Auffassung, daß das Curarezittern verursacht wird durch verhältnismäßig unspezifische supraspinale Antriebe zu spinalen Motoneuronen, wobei Zitterabläufe auf Rückenmarksebene induziert werden.
Die klinische Wirksamkeit der Antitremorstoffe wird mit ihren Effekten auf die Spinalmotorik bei Curarezittern verglichen.

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. H.-G. ten Bruggencate danke ich ganz besonders. Er führte mich in die wissenschaftliche Methodik ein und stellte mir seine Erfahrung zur Verfügung. Die Arbeit wurde durch ihn stets gefördert.

Mein Dank gilt auch Fräulein Ursula Catoir und Herrn Karl-Heinz Brehm, die mir bei der Durchführung der Experimente assistierten, und Fräulein Inge Kuntze, die mir bei der Niederschrift des Manuskriptes half.

Die Versuche wurden mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft durchgeführt.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1 ARVIDSSON, J., B. ROOS, & G. STEG
Reciprocal effects on α - and γ -motoneurones of drugs influencing monoaminergic and colinergic transmission.
Acta physiol. Scand. 67. 398-404. 1966

2 BRUGGENCATE, H.G. ten, H.-D. HENATSCH & H. BOSSMANN
Reduction of dynamic sensitivity of primary muscle spindle endings in experimental tremor.
Experientia 20, 554. 1964

3 BRUGGENCATE, H.G. ten, H.-D. HENATSCH & H. BOSSMANN (1965)
Tremor und spinalmotorische α - und γ-Systeme der Katze bei Curareperfusion der Hirnventrikel.

4 CAJAL, S.R. y
Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés.
Maloine, Paris, Vol. 1. 1909

5 CARMICHAEL, E.A., W. FELDBERG & K. FLEISCHHAUER
The site of origin of the tremor produced by tubocurarine acting from the cerebral ventricles.
J. Physiol. (London) 162, 539-554. 1962

6 CROWE, A. & MATTHEWS, PBC
The effects of stimulation of static and dynamic fusimotor fibres on the response to stretching of the primary endings of muscle spindles.
J. Physiol. (London) 174. 109-131. 1964

7 CROWE, A. & P.B.C. MATTHEWS
Further studies of static and dynamic fusimotor fibres.
J. Physiol. (London) 174, 132-151. 1964

8 FOERSTER, O.
Zur Analyse und Pathophysiologie der striären Bewegungsstörungen.
Z. Neur. 73. 1-169. 1923

9 GANGLBERGER, J.A. & W. UMBACH
Vergleichende neurophysiologische Untersuchungen tremorwirksamer Substanzen.
Med. Klin. 60, 1283-1288. 1965

10 GASSER, H.
The classification of nerve fibres.
Ohio J. Sci. 41, 145-159. 1941

11 GOZZANO, M. & M. MILLEFIORINI
Studioelettromiografico dell'azione del preparato Wander 60 S.J. 1977 sul tremore parkinsoniano.
Il Lavoro Neuropsichiatrico 31. 1-15. 1962

12 GRANIT, R.
Receptors and sensory perception.
Yale University Press (1955)

13 GRANIT, R. & B. HOLMGREN
Two pathways from brain stem to γ-ventral horn cells.
Acta physiol. Scand. 35, 93-108. 1955

14 GRANIT, R., H.-D. HENATSCH & G. STEG
Tonic and phasic ventral horn cells differentiated by post-tetanic potentiation in cat extensors.
Acta physiol. Scand. 37, 114-126. 1956

15 HAAS, H. & H. WULZINGER
Über 3-Piperidino-1-Phenyl-1-Bicyclohepte-nyl-Propanol-(1) (Akineton)
Arch. int. Pharmacodyn. 128. 204-238. 1960

16 HENNEMAN, E., G. SOMJEN & D. O. CARPENTER
Functional significance of cell size in spinal motoneurones.
J. Neurophysiol. 28, 560-580. 1965

17 HENNEMAN, E., G. SOMJEN & D.O. CARPENTER
Excitability and inhibitibility of motoneurones of different sizes.
J. Neurophysiol. 28. 599-620. 1965

18 HUNT, C.C. & A.S. PAINTAL
Spinal reflex regulation of fusimotor neurones.
J. Physiol. (London) 143. 195-212. 1958

19 JANSEN, J.K.S. & P.B.C. MATTHEWS
The central control of the dynamic response of muscle spindle receptors.
J. Physiol. 161. 357-378. 1962

20 JANSEN, J.K.S.
Spasticy - Functional aspects.
Acta neurol. Scand. 38, Suppl. 3. 41-45. 1962

21 JANSEN, J.K.S.
On fusimotor reflex activity.
Nobel Symposium I, ed. R. Granit; Almquist & Wiksell, Stockholm; John Wiley & Sons, New York 1966

22 JUNG, R.
Physiologische Untersuchungen über den Parkinsontremor und andere Zitterformen beim Menschen.
Z. ges. Neurol. Psychiat. 173. 263-332. 1941

23 JUNG, R. & R. HASSLER
The extrapyramidal system.
Handbook of Physiology; Section I; Neurophysiology II
J. Field, ed. Washington DC, American Physiological Society, Chapter 35, p. 863-927. 1960

24 KLEIST, K.
Zur Auffassung der subcorticalen Bewegungsstörungen.
Arch. f. Psychiatr. 59. 780-803. 1918

25 LINDSLEY, D.B.
Electromyographic studies of neuromuscular disorders.
Arch. Neurol. 36. 128-157. 1936

26 LIPPOLD, O.C.J., J.W.T. REDFEARN & J. VUCO
The influence of afferent and descending pathways on the rhythmical and arrhythmical components of muscular activity in man and the anaesthetized cat.
J. Physiol. (London) 146. 1-9- 1959

27 MATTHEWS, P.B.C.
The differentiation of two types of fusimotor fibre by their effects on the dynamic response of muscle spindle primary endings.
Quart. J. exp. Physiol. 47. 324-333. 1962

28 MERTON, P.A. Speculations on the servo-control of movement.
Spinal Cord, ed. G.E.W. Wostenholme, London.
Churchill, p. 247-255. 1953

29 MITCHELL, R.A., H.H. LOESCHKE, W.H. MASSION & J.W.SEVERINGHAUS
Respiratory responses mediated through superficial chemosensititve areas on the medulla.
J. appl. Physiol. 18. 523-533. 1963

30 MØLLER, K.O. Pharmakologie.
Benno Schwabe & Co., Basel/Stuttgart, 4. Auflage 1961

31 Nobel Symposium I. Muscular afferents and motor control, ed. R. Granit, Almquist & Wiksell, Stockholm; John Wiley & Sons Inc., New York 1966

32 RUCH, T.C. & H.D. PATTON
Physiology and Biophysics.
W.B. Saunders & Co., Philadelphia and London,
XIX edition, 1965, Chapter 6-8

33 SCHOMBURG, E.D. Fusimotorische Effekte bei mechanischer und elektrischer Pinna-Reizung an decerebrierten und narkotisierten Katzen.
Inaugural-Dissertation, Göttingen 1965

34 SHIMAZU, H., H. TOSHINORI & K. KUBOTA
Two types of central influences on γ-motor system.
J. Neurophysiol. 25. 309-323. 1962

35 STEINBRECHER, W. Zur Pathogenese, elektromyographischen Analyse und Behandlung des extrapyramidalen Tremors.
Klin. Wo.-schr. 39. 683. 1961

36 STEG, G. Efferent muscle innervation and rigidity.
Acta physiol. Scand. 61. Suppl. 225, 1-53. 1964

37 Symposium on Muscle Receptors,
ed. D. Barker, Hong Kong Univ. Press 1962

38 TAKANO, K. & H.-D. HENATSCH
Direkte Aufnahme von Längen-Reflex-Spannungs-Diagrammen einzelner Muskeln in situ.
Pflüg. Arch. ges. Physiol. 281
105. 1964

39 UMBACH, W.
Klinische Erfahrungen mit Depot-Formen von Antiparkinsonmitteln (Akineton und Kr 339, Knoll)
Med. Welt. 33. 1634-1637. 1963

40 WELLER, E. & H.G. TEN BRUGGENCATE
Unveröffentlicht, 1967

LEBENSLAUF

Am 13. Dezember 1933 wurde ich als Sohn des praktischen Arztes Alfred Weller und seiner Ehefrau Gertrud in Jerusalem geboren.

Nachdem sich mein Vater 1937 in Berlin niedergelassen hatte, begann ich dort meine Schulausbildung 1940. Nach häufigen Wohnort- und Schulwechseln bestand ich 1955 am Stuttgarter Zeppelin-Gymnasium die Reifeprüfung. Einer einjährigen Seefahrtszeit schloß sich ein anderthalbjähriges Studium der Rechtswissenschaft an.
1958 begann ich Medizin zu studieren, legte die naturwissenschaftliche und ärztliche Vorprüfung an der Universität Kiel und das Medizinische Staatsexamen 1964 an der Freien Universität Berlin ab. Während der Medizinalassistentenzeit war ich an Krankenhäusern in Bad Harzburg, Heidenheim und Berlin tätig.
Im Januar 1967 erhielt ich die Bestallung als Arzt.
Zur Zeit bin ich Verwalter einer wissenschaftlichen Assistentenstelle am Physiologischen Institut der Universität München.

1961 heiratete ich Georgina Fülöp. Unser Sohn Thomas wurde 1962 geboren.